

KRİSTAL ARTROPATİLER

Prof.Dr. Timur Pırıldar

Giriş

Kristal artropatiler, eklemlerde ve yumuşak dokularda çeşitli minerallerin birikmesi sonucu ortaya çıkan inflamatuvar hastalıklar grubudur. Farklı kristal artrit tiplerinin klinik sunumları, genellikle onları birbirlerinden ve diğer inflamatuvar artropatilerden ayırmamıza yardımcı olur. En yaygın kristal artropati tipi olan **gut**, monosodyum ürat kristallerinin çökmesi ile meydana gelir. Diğer bir ana kristal artropati tipi de eklemlerin içinde ve çevresinde kalsiyum pirofosfat dihidrat kristallerinin birikiminden kaynaklanan **psödogouttur**. Kristal artropatilerin bu iki formu, sinoviyal sıvıdaki spesifik kristallerin tanımlanmasıyla en doğru şekilde teşhis edilir. Kristal artropatiler, şiddetli ağrıya neden olur ve tedavide hedef akut alevlenmelerin kontrolüne ve ardından gelecek olan yeni atakların önlenmesine yöneliktir. Kristal artropatilerin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, tedaviye dirençli olgular için umut vaat eden biyolojik ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır.

Gut

Antik çağlardan beri tanınan gut, Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. "Gut" terimi, akut artrit ve kronik eroziv artrit yanında tenosinovit, bursit, tofus (yumuşak dokuda ürat birikintileri), nefrolitiazis ve ürolitiazisi de içerir. Akut gut artrit erkeklerde beş kat daha sık görülür ve menopoza öncesi kadınlarda nadirdir. Yaşlanan nüfus, hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi faktörler nedeniyle sıklığı artmaktadır. Gut en çok 75 yaş üstü erkekleri etkiler. Gut, monosodyum ürat (MSU) kristallerinin birikiminin neden olduğu akut, tekrarlayan artrit atakları ile karakterizedir. Geleneksel olarak pürin metabolizmasının bir bozukluğu olarak kabul edilmesine rağmen, aşırı ürat üretimi gut hastalarının küçük bir kısmında hiperüriseminin ana nedenidir. Bağırsak ve böbreklerde bozulan ürat transportunun, hiperürisemi ve gut patogenezinde merkezi bir rol oynadığı keşfedilmiştir. Gut, genellikle tek bir eklemden ani başlayan şiddetli ağrı, kızarıklık ve şişlik ile kendini belli eder. Eklem üzerindeki eritem etrafa yayılabilir ve selülit ile karışır. İnflamasyon

- Gut, eklem enfeksiyonu ile karışabilir. Gut atağını eklem enfeksiyonundan ayırt edebilmek için eklem sıvısı aspirasyonu, özellikle akut ataklar sırasında serum ürat konsantrasyonu normal olabileceğinden, tercih edilmelidir.

şiddetliyse, eklem üzerindeki derinin soyulmasına neden olabilir. Gut, genellikle monoartikülerdir. Birinci metatarsofalangeal eklem, bireylerin yaklaşık %75'inde klasik olarak etkilenir ve şiddetli ağrıya neden olur. Diğer olası tutulum yerleri; ayak bileği, diz, dirsek, el ve ayakların küçük eklemleridir. Ataklara ateş eşlik edebilir. Yaşlı bireyler, kafa karışıklığı da dahil olmak üzere spesifik olmayan semptomlarla başvurabilirler. Akut ataklar birkaç günden haftalara kadar sürer. Gutun septik artrit ile bir arada bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Bu da, tanı net olmadığında eklem aspirasyonunun gerekliliğini vurgular.

Gutun üç klinik aşaması vardır; akut gut artriti, kritikler arası gut ve kronik tofuslu gut dönemi. Tedavi edilmeyen hastaların çoğu, 2 yıl içinde yine akut ataklar yaşar, ancak ataklar arasındaki süreler değişkenlik gösterir.

Laboratuvar

Nötrofilik lökositoz

Ataklar sırasında akut faz yanıtlarında yükselme

Atak sırasında Ürik Asid düzeyleri normal veya yükselmiş olabilir.

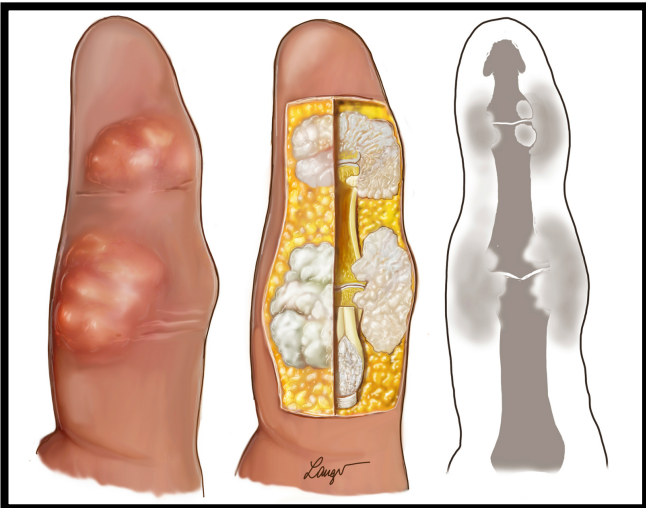
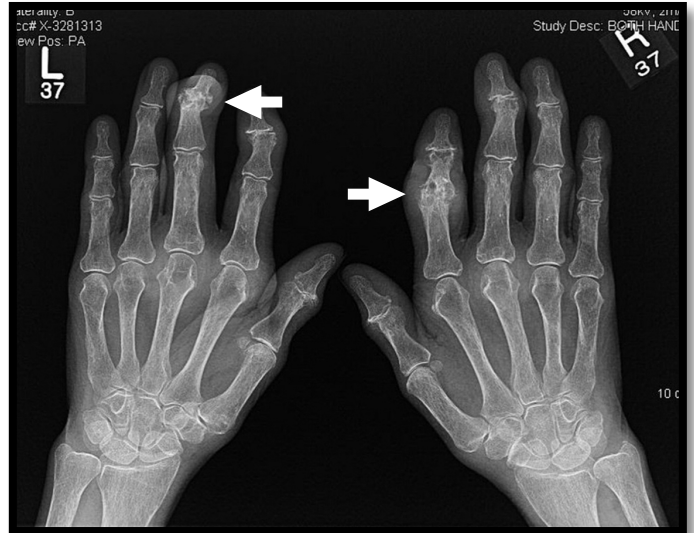
Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma

Sinovyal sıvı analizi

İğne şeklindeki Monosodyum urat (MSU) kristallerinin sinovyal sıvı içinde tespit edilmesi tanıda değerlidir. Enfeksiyon olasılığı nedeniyle sinovyal sıvıda gram boya ve kültür yapılmalıdır.

Radyoloji

Düz grafler, erken dönemde normal olabilir veya sadece yumuşak doku şişkinliği izlenebilir. Kronik gut, tipik olarak "delikli" lezyonlar olarak tanımlanan erozyonlara yol açabilir.



Gut Tedavisi

Gut tedavisinin temel amacı, ataktan hemen kurtulmak ve tekrarını önlemek için profilaksidir. Bugün artık, tofus, böbrek taşı veya yılda 2'den fazla atağı olan hastalarda yaşam boyu profilaktik tedavi önerilmektedir. Amaç, renal atılımı teşvik ederek veya sentezi azaltarak serum üratını azaltmaktır. Anti-hiperürisemik tedavi, yalnızca akut inflamatuvar atak tamamen düzeldiğinde başlatılmalıdır. Hipertansiyon gibi komorbiditeler uygun şekilde tedavi edilmelidir.

NSAID'ler önerilen maksimum dozda hemen başlanmalı ve herhangi bir kontrendikasyon olmadığı varsayılarak 1-2 hafta devam edilmelidir. Etoricoxib, naproksen ve diklofenak etkilidir. Doz mümkünse 48 saat sonra azaltılmalıdır. Siklooksijenaz 2 inhibitörlerine kıyasla daha yüksek gastrointestinal toksisite riski taşırlar, özellikle 65 yaş üstü kişilerde mide koruyucu tavsiye edilir. Kolşisin akut alevlenmelerde etkilidir, ancak yüksek dozlarda diyareye neden olur. Başlangıçta günde 2-4 kez 500 miligramlık bir doz kullanılmalıdır. Kolşisin günde iki kez 500 miligram dozunda etkili bir profilaktik ajandır ve ürat düşürücü tedavi (ULT) başlanırken kullanılabilir. Daha uzun süreli kullanım toksisite ile ilişkilendirilebilir; karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli olunması önerilir ve güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. makrolidler) ve P-glikoprotein inhibitörleri (örn. verapamil) varlığında bundan kaçınılmalıdır.

Miyotoksisite riski taşımaları nedeniyle kolşisin ve statinler birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği veya NSAID'lerin ve/veya kolşisinin kontrendike olduğu diğer durumlarda, birinci basamak ajan olarak kortikosteroidler kullanılmalıdır. Böbrek yetmezlikli olgularda NSAID'lerden kaçınmak gerekir. Allopurinol böbrek yetmezliğinde kullanılabilir, 100mg/gün ile başlanıp, doz artırılabilir. GFR 30mL/dk altına indiğinde Febuxostat tedaviye eklenebilir (tek başına veya Allopurinol ile birlikte).

Eklem içi kortikosteroidler (metilprednizolon asetat 40-80 mg), girişim öncesi enfeksiyonun dışlanması koşuluyla, monoartiküler hastalıkta oldukça etkilidir. Kortikosteroidler, poliartiküler hastalıkta ve NSAID'leri veya kolşisini tolere edemeyen bireyler için yararlıdır. Prednizolon 5-7 gün boyunca oral olarak günde 10-20 mg'lık doz önerilmektedir.

Standart farmakolojik ajanlara yetersiz yanıt varsa veya bunlar kontrendikeyse, canakinumab, anakinra ve rilonacept dahil IL-1 inhibitörleri olası alternatiflerdir.



Gut ve Yaşam Tarzı ile İlişkili Öneriler

Gut ile ilk kez başvuran hastalar, ilişkili komorbiditeler ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından taranmalıdır. Bunlar obezite, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği ve tütün alışkanlığını içerir.

Hipertansiyon nedeniyle diüretiklerle tedavi edilen hastalar, mümkünse alternatif ajanlara geçmelidir. Kırmızı et, kabuklu deniz ürünleri gibi pürinden zengin besinlerden kaçınılmalıdır. Anti-hiperürisemik ilaçlar, diyet kısıtlaması ile birlikte uygulandığında faydalıdır. Ürolitiazisli bireylerin günde en az 2 litre su içmeleri önerilir. Potansiyel olarak artrit riskini iki katına çıkardığı için bira ve alkollü içkilerden kaçınılmalıdır. Meşrubat içecekler ile yüksek fruktoz alımı, akut gut ataklarıyla ilişkilendirilmiştir. Genel yaşam tarzı değişikliğinin bir parçası olarak toplam şeker alımı en aza indirilmelidir.

Gut hastasına tavsiyeler;

Kilo ver, şeker alımını kısıtla

Alkol alımını kısıtla

Anti-hiperürisemik ilaçları ömür boyu kullan

Artrit atağı sırasında Allopurinol kullanıyorsan devam et, kullanmıyorsan başlama.

Dehidrate kalmaktan ve diüretik kullanmaktan kaçın

ULT (Ürik asit düzeyini düşürücü ilaçlar)

Bir yılda 2'den fazla artrit atağı oluyorsa

Kronik gut artritinin klinik ve radyolojik kanıtları

Yumuşak dokularda veya subkondral kemikte tofuslu gut

Böbrek yetmezliğine veya nefrolitiazise eşlik eden gut

Genç yaşta başlayan gut

ULT endikasyonları

Allopurinol

Ksantin oksidaz 'ı hem doğrudan hem de aktif metaboliti oksipurinol aracılığıyla etkisiz hale getirerek ürat üretiminin azalmasını sağlar. İdeal dozu günde 300 mg'dır, ancak günde 900 mg'a kadar daha yüksek dozlar gerekebilir. Böbrek yetmezliğinde günde 50-200 mg'lık daha düşük dozlar veya güneşirı dozlama tercih edilir. Önceki uygulamanın aksine, ayarlanmış bir dozda tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <10 ml/dakika olan hastalarda allopurinol dikkatle kullanılmalıdır. Yan etkiler arasında raş, sitopeni, diyare ve nadiren vaskülit ve interstisyel nefrit yer alır. Allopurinol hipersensitivite sendromu, hastaların <0,1'inde meydana gelen ve eritematöz döküntüler, ateş, hepatit, eozinofili ve akut böbrek yetmezliği ile ortaya çıkan nadir fakat potansiyel olarak ölümcül bir reaksiyondur. Risk faktörleri arasında böbrek yetmezliği, daha yüksek allopurinol başlangıç dozları, birlikte diüretik kullanımı ve varyant HLA-B*5801 alelinin varlığıdır. Allopurinol, tedavinin başlangıcında akut gutu hızlandırabilir. Serum üratının ani düşüşü, ürat kristallerinin eklem kıkırdağından eklem boşluğuna dökülmesine neden olur ve bu da akut inflamasyona ve gut alevlenmelerine neden olabilir. NSAID'lerin, günde iki kez 500 miligram kolşisin veya kortikosteroidlerin (oral veya intramüsküler) birlikte reçetelenmesi, allopurinol verilmeden önce başlanmalı ve 6 ay kadar devam etmelidir.

Febuxostat

bu tiyazolkarboksilik asit türevi, allopurinole etkili bir alternatiftir. Araştırmalar, allopurinole yanıt vermeyen bireylerin febuxostat ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini göstermektedir. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliğinde daha iyi tolere edilir ve ULT olarak daha üstün etkinliğe sahip gibi görünmektedir. Başlangıç dozu 80 mg/gün olup, 2-4 hafta sonra 120 mg/gün'e çıkar. Allopurinol ile olduğu gibi, tedavinin başlangıcında akut gut riskinden kaçınmak için NSAID'lerin, kolşisin veya kortikosteroidlerin birlikte reçetelenmesi gerekir. Yan etkiler arasında döküntü, ishal, baş ağrıları ve anormal karaciğer fonksiyonu yer alır.

Ürikozürük Ajanlar

Bunlar ürik asitin renal klirensini artırır ve ürik asit atılımı yetersiz olan veya allopurinole tolerans göstermeyen hastalarda endikedir. Probenesid ve sülfipirazon böbrek yetmezliğinde sınırlı uygunluğa sahiptir.

Psödogut

Kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) kristal birikiminin net bir nedeni yoktur, ancak metabolik bozukluklar, cerrahi ve travma ile ilişkilidir. Fibrokartilajda CPPD kristal birikimi genellikle dejeneratif eklemlerde görülür ve sıklıkla kendi başına akut inflamasyon ile ilişkili olmayan kondrokalsinoz olarak bilinen kalsifikasyonla sonuçlanır. Psödogout artriti, kırkırdaktan sinoviyal boşluğa kristal dökülmesinin bir sonucudur.

Prevalans, 65-74 yaş arasındakilerde %15' iken 85 yaş üstünde yaklaşık %45'e yükselir. CPPD kristalleri, eşkenar dörtgen şekilli olarak tanımlanır. Artritin CPPD kristalleri ile ilk atağından sonra, hastalara kimya taraması, serum magnezyum, kalsiyum ve demir konsantrasyonları ve tiroid fonksiyon testleri dahil olmak üzere hedefli bir araştırma yapılmalıdır. Tek başına NSAID'ler genellikle akut atak için yeterlidir ve genellikle 1-2 hafta devam edilir. Gutta olduğu gibi, NSAID'ler kontrendike olduğunda ve semptomlar şiddetli olduğunda kortikosteroidler (oral, kas içi, eklem içi) yardımcı olabilir.